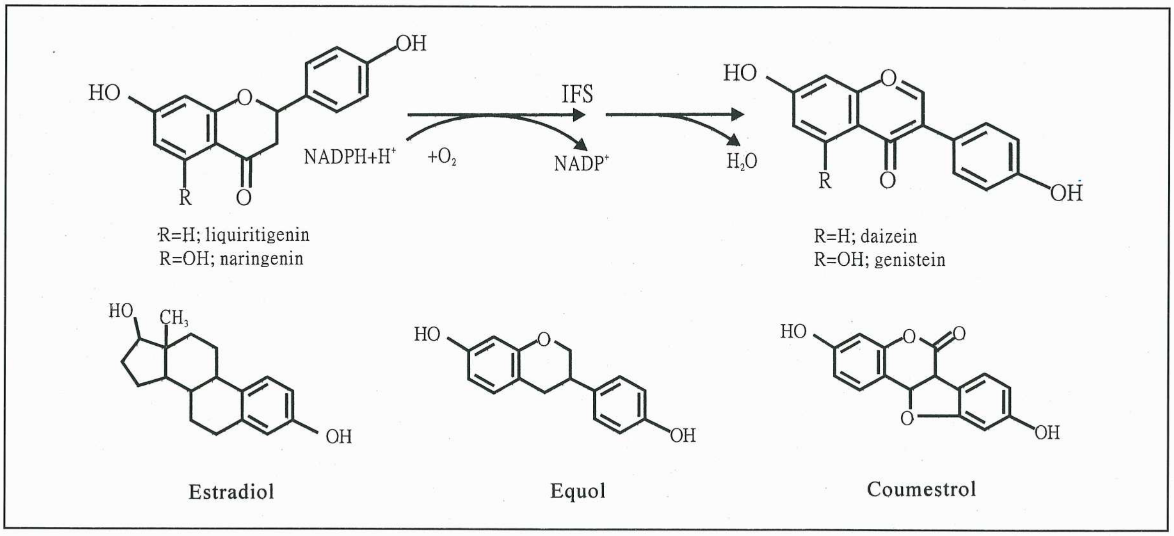
分子製藥
Molecular pharming

◎農試所農藝系　王強生

一、前　言

類黃素生合成(flavonoids biosynthesis)爲植物所特有的重要二次代謝途徑(secondary metabolic pathway)，與植物中之花色素(anthocyanins)、單寧(tannins)、木質素(lignin)組成分、訊息傳導(signal transduction)及植物防禦素(phytoalexins)等化合物之生產密切相關。

農業試驗所農藝系分子遺傳研究室目前從事黑色大豆種皮花色素及色素基因選殖等相關研究，近年來，利用PCR策略，已選殖獲得類黃素代謝途徑中4CL、CHI、F3H、F3'H及DFR等多個與花色素或類黃素生合成相關之基因。目前正嘗試利用生物技術進行花卉作物的花色創造。最近，許多國外研究發現，花色素生合成所隸屬的類黃素代謝的產物isoflavones(類黃酮，圖一)具有與人類雌性荷爾蒙estrogens有相同，甚至更好之醫療效果，而引起科學家及醫學界廣泛的重視，也使我們的研究成果除可用於創造新花色外，更具有生產醫藥成份的潛力與應用性。本文簡介大豆類黃酮之醫藥功能，及今



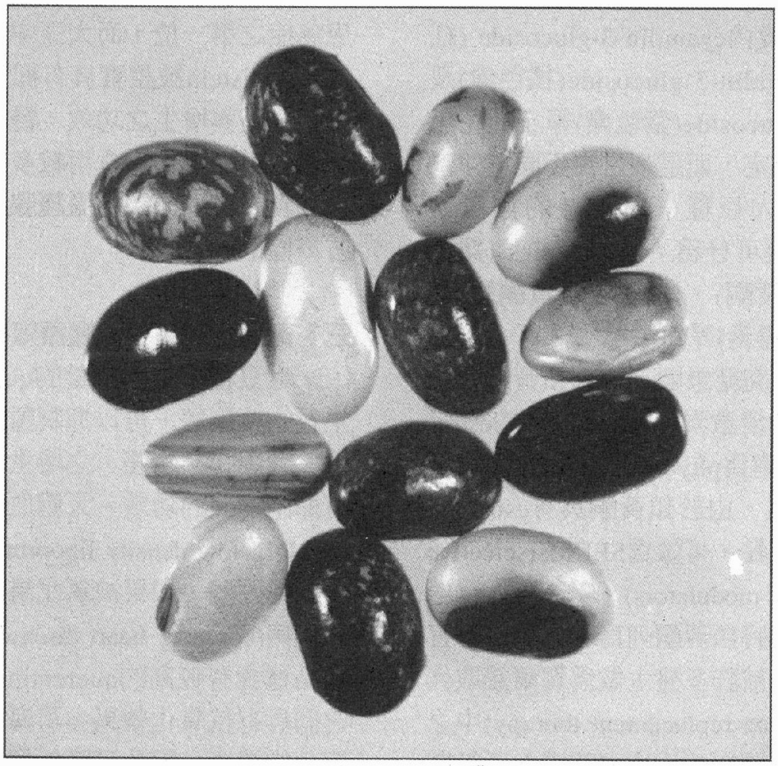
圖一、大豆類黃酮合成反應及相關化合物(以Corel Draw 8繪製)

作者：王副研究員強生
聯絡電話：04-3302301轉137

後利用遺傳工程技術操控植物二次代謝途徑，利用植物做爲醫藥生產，即分子製藥(molecular pharming)之可行性及其展望。

植物類黃酮包含一大群二次代謝產物，參與植物與病原菌(pathogens)及植物與動物之化學爭(chemical warfare)。這些化合物包括，pterocarpans：一種自苜蓿alfalfa(*Medicago sativa*)提煉所得的眞菌殺菌劑(fungicide)-medicarpin，與自碗豆pea(*Pisum sativum*)所萃取之pisatin；及rotenoids：一群對哺乳動物無害，而強效之殺蟲劑(insecticides)及魚毒(fish poisons)。

在解剖分類上類黃酮主要存在於豆科植物。參與類黃酮合成的第一個酵素爲類黃酮合成酶(isoflavone synthase, IFS)。IFS將類黃酮受質liquiritigenin及naringenin分別轉化爲daidzein及genistein(圖一)。已知IFS爲植物細胞色素(cytochrome) P450基因族之一成員。雖然，在大豆等多種豆科植物，類黃酮合成之生化步驟，已頗爲清楚，然而以傳統生化方法純化酵素，分離基因的策略仍無法成功。因此類黃酮生產相關基因之選殖頗爲困難，直到最近，利用功能基因組(functional genomics)分析方法成功選殖到豆科IFS基因，方使利用生物技術生產類黃酮展開新的契機。



圖二、大豆種皮顏色具多樣性與類黃酮合成有關

二、類黃酮之特性與醫藥療效

類黃素生合成雖然爲植物所特有的代謝途徑，其中更以豆科植物的大豆含量最多。大豆爲豆科雙子葉植物其種子可分爲胚、子葉及種皮三部分。一般而言，胚與子葉主要含蛋白質、油分、碳水化合物及維生素等成分，品種間所含各種組成分並不相同，差異頗大。色素主要是存在種皮，一般的大豆爲黃色，故俗稱黃豆，這是子葉的顏色，事實上它的種皮是無色的。由於加工利用之考量，大豆育種家已將種皮育成無色，以避免加工（如製作豆腐、豆漿、沙拉油等）時需脫色之困擾。成熟大豆種皮的顏色有黑色、褐色、棕色、紅色、黃色、綠色以及各種不同種皮上顏色的分佈等，至少有十來種（圖二），主要依種皮內cyanidin-3-glucoside (紅色素)、pelargonidin-3-glucoside(橘色素)及delphinidin-3-glucoside(紫色素)等三種花色素含量的比率而定，而這都是由不同遺傳基因所控制的。大豆種子所生產的類黃素(flavonoids)主要可分爲：isoflavones (類黃酮)、flavones(黃酮)、flavonols(黃酮醇)及anthocyanins(花青素)等四類。

許多醫學研究結果顯示，因類黃酮之化學結構和女性動情激素(estrogens)中的estradiol相似，而被稱爲phytoestrogens，即植物性的雌性荷爾蒙。由於類黃酮具有estrogen之效果而無其缺點，可做爲SERMs(selective estrogen receptor modulators)。美國FDA已於1999年正式核准將類黃酮列爲處方藥。事實上，類黃酮早已被許多醫生做爲賀爾蒙取代療法HRT(hormone replacement therapy)中之處方使用，用以補充或治療調節婦女更年期之荷爾蒙失調症。目前發現大豆種子中含有daidzein（20.7-79.2單位），genistein（42.8-150.1單位），glycitein（4.2- 18.1單位）等三種主要的類黃酮，其含量在不同品種或不同的大豆製品間差異頗大，因此必需審慎選用方可達到預期效果。【1單位=mg/100g可食用部分】

由於研究發現genistein爲與細胞生長調節有關的tyrosine kinase之特異抑制劑(specific inhibitor)，並具有參與其他控制細胞週期(cell cycle)及程式細胞死亡(programmed cell death)訊息傳導途徑(signaling pathways)之功能。因此，類黃酮被認爲可抑制或減少特定癌細胞發生的機會，許多相關的醫學研究正進行中。

攝護腺癌(prostate cancer)佔美國男性罹患癌症之第一位。而大豆中所含的一種類黃酮 - genistein被證實具有抑制攝護腺癌之癌細胞生長與增生之功效。醫學統計顯示，亞洲男人可能因平均食用較多含高量類黃酮的大豆食品，因此罹患攝護腺癌的比率遠較西方男性低。

三、黃酮醇具有多種醫療效果

大豆種子亦含大量的quercetin，爲一種主要的黃酮醇，可以抑制腫瘤細胞（攝護腺癌、乳癌、結腸癌）之增生，因而被認爲具有抑制癌症的功效。人體血液中低密度脂蛋白(LDL, low density lipoproteins)，即所謂不好的膽固醇，如果被氧化易導致心血管方面的疾病(coronary heart diseases)。而有色的大豆品種含有較高的quercetin 與 genecitins，它們具有抗氧化效果，可減少血液中LDL被氧化的機會，因此可降低罹患心血管疾病的機率。1999年美國FDA已通過醫學研究者的

建議：每天食用25公克大豆蛋白，其中所含的類黃素即足以預防心血管方面疾病的發生。

綜合最近(1998-1999)類黃素相關醫學的研究結果顯示，大豆中所含的類黃素具有抗氧化(antioxidant)、抗過敏(antiallergenic)、抗病毒增生(antiviral)、抗發炎(anti-inflammatory)及抗癌(anticarcinogenic)的效果，已是不容置疑的事實，只是需要更多的臨床試驗來建立穩定及安全有效的處理劑量與施用方法，方能直接做爲臨床應用。

植物中所含天然的類黃素種類及存在形式(form)頗多，目前醫學界正積極研究它們如何在人體內代謝、分解、吸收或運送以達到醫療效果。俟研究結果更明確後，今後以各種純化的植物代謝產物做爲醫學上的重要處方藥，應會與日俱增。

由於各種植物基因組的解析資料迅速累積，使基因分離技術更簡單、快速，加上各物種基因轉移技術的一一突破，使未來利用基因工程技術進行植物類黃酮代謝途徑之改造工作將更爲容易。未來利用生物反應器(bioreactor)以植物細胞生產具醫療效用之daidzein，genecitin及quercetin等特定代謝物，將是可以預期的。今後，人類即將進入以植物細胞生產藥物的”分子製藥”時代了。

參考文獻：

1.王強生。2000。什麼樣的大豆最補？會員通訊第四期pp.1-2。中華永續農業協會。

2.Humphreys, J. M. and Chapple, C. 2000. Molecular 'pharming' with plant P450s. Ttrend Plant Sci. 5:271-272.

3.Jung, W. et al., 2000. Identification and expression of isoflavone synthase, the key enzyme in legumes. Nat. Biotechnol. 18:208-212.

4.Setchel, K. D. R. and Cassidy, A. 1999. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. J. Nutr. 129:758S-768S.

5.teele, C. L. et al. 1999. Molecular characteization of the enzyme catalyzing an arylmigration reaction of isoflavonoid biosynthesis in soybeans. Arch. Biochem. Biophys. 367:146-150.